

Europäisches Patentamt  
European Patent Office  
Office européen des brevets



(11) EP 0 949 002 A2

(12) **EUROPÄISCHE PATENTANMELDUNG**

(43) Veröffentlichungstag:  
13.10.1999 Patentblatt 1999/41

(51) Int. Cl.<sup>6</sup>: **B01L 3/00**

(21) Anmeldenummer: 99106668.9

(22) Anmeldetag: 01.04.1999

(84) Benannte Vertragsstaaten:  
**AT BE CH CY DE DK ES FI FR GB GR IE IT LI LU  
MC NL PT SE**  
Benannte Erstreckungsstaaten:  
**AL LT LV MK RO SI**

(71) Anmelder: **Roche Diagnostics GmbH**  
**68298 Mannheim (DE)**

(72) Erfinder:  
• **Schwöbel, Wolfgang**  
**68309 Mannheim (DE)**  
• **Hein, Bernd**  
**69221 Dossenheim (DE)**

(30) Priorität: 08.04.1998 DE 19815684

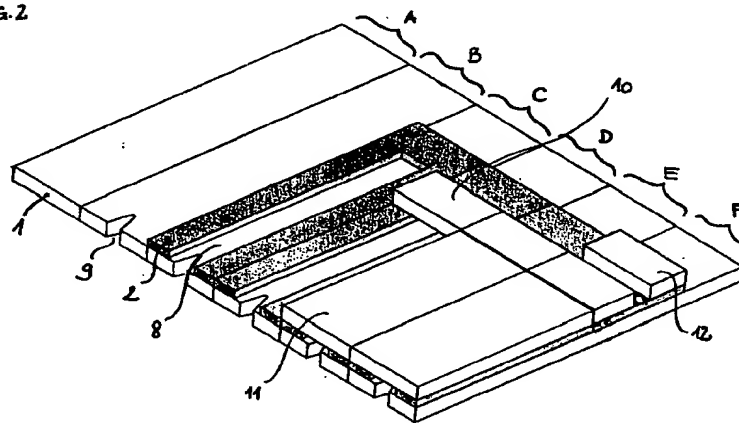
(54) **Verfahren zur Herstellung von analytischen Hilfsmitteln**

(57) Die vorliegende Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung von analytischen Hilfsmitteln, insbesondere von analytischen Testelementen zur Untersuchung flüssiger Proben, mit einer kapillaraktiven Zone. Bei dem Verfahren wird eine Trägerschicht (1) bereitgestellt, auf die Trägerschicht eine Distanzhalterschicht (2) auf laminiert, durch die auf die Trägerschicht laminierte Distanzhalterschicht eine Kontur gestanzt, geschnitten oder geprägt, welche die Form der kapillaraktiven Zone (8) bestimmt, diejenigen Teile der Distanzhalterschicht von der Trägerschicht abgenommen, die

nicht für die Formung der kapillaraktiven Zone benötigt werden, und eine Abdeckschicht (11) auf die Distanzhalterschicht aufgebracht, so daß sich eine kapillaraktive Zone ergibt. Vorzugsweise eignet sich das erfindungsgemäße Verfahren zur Fertigung von analytischen Hilfsmitteln aus Bandware.

Weiterhin betrifft die Erfindung analytische Hilfsmittel, die nach dem oben skizzierten Verfahren hergestellt sind.

FIG. 2



EP 0 949 002 A2

die Formung der kapillaraktiven Zone benötigt werden; und

(e) eine Abdeckschicht auf die Distanzhalterschicht aufgebracht wird, so daß sich eine kapillaraktive Zone ergibt,

sowie entsprechend hergestellte analytische Hilfsmittel.

**[0012]** Als analytische Hilfsmittel im erfindungsgemäßen Sinn werden Vorrichtungen verstanden, die mit Hilfe ihrer kapillaraktiven Zone selbsttätig, d. h. durch Kapillarkräfte, Probenflüssigkeiten aufnehmen und für eine gleichzeitige oder spätere Analyse zur Verfügung stellen können. Die kapillaraktive Zone kam dabei als Kapillarspalt vorhanden sein oder durch Verwendung kapillaraktiver, poröser Materialien, wie z. B. von Vliesen, Papieren oder Membranen, erzeugt werden.

**[0013]** Vorzugsweise können analytische Hilfsmittel analytische Testelemente sein, bei denen bereits während oder nach der Aufnahme der Probenflüssigkeit geeignete Nachweisreaktionen ablaufen, welche die Bestimmung der Anwesenheit oder Menge eines Analyts in der Probe erlauben. Analytische Hilfsmittel im erfindungsgemäßen Sinn können jedoch auch Küvetten oder Pipetten sein, die lediglich der Probenaufnahme durch die kapillare Zone dienen, und bei denen die Probe zur Analyse entweder wieder abgegeben wird oder bei denen die Analyse ohne nachgeschaltete Reaktionen erfolgt. Die analytischen Hilfsmittel können selbstverständlich auch zur Lagerung und Aufbewahrung von Probenflüssigkeiten benutzt werden.

**[0014]** Das Vorhandensein einer kapillaraktiven Zone ermöglicht in den erfindungsgemäß hergestellten analytischen Hilfsmitteln ein selbständiges Aufnehmen eines - bei entsprechend genauer und reproduzierbarer Fertigung der kapillaraktiven Zone - definierten Probenvolumens. Die kapillaraktive Zone kann dabei beliebig geformt sein, solange zumindest in einer Dimension Kapillarität gewährleistet ist. Beispielsweise kam die kapillaraktive Zone einen dreieckigen, rechteckigen oder halbrunden Grundriss aufweisen, wobei die Ecken der Grundrissflächen vorzugsweise abgerundet sind, da somit der Gefahr von Kleberresten in der kapillaraktiven Zone vorgebeugt wird. Erfindungsgemäß bevorzugt sind kapillaraktive Zonen mit im wesentlichen quaderförmiger Geometrie, d. h. mit im wesentlichen rechteckigem Grundriss. Besonders bevorzugt sind die

**[0015]** Als Trägerschicht kommen für die erfindungsgemäße Herstellung eines analytischen Hilfsmittels eine Reihe von Materialien in Frage, die üblicherweise zur Fertigung von analytischen Hilfsmitteln, beispielsweise Testelementen, eingesetzt werden, wie z. B. Metall- oder Kunststoffolien, beschichtete Papiere oder Pappen, sowie - wenn auch weniger bevorzugt - Glas. Bei der Verwendung des analytischen Hilfsmittels zur Untersuchung unpolarer Flüssigkeiten wird eine ausreichende Kapillarität der kapillaren Zone des erfindungsgemäß hergestellten analytischen Hilfsmittels bereits

durch die Verwendung unpolarer Trägerschichten, z. B. Kunststoffolien, erzielt. Zur Erzielung einer ausreichenden Kapillarität bei Anwendungen des analytischen Hilfsmittels bei der Untersuchung wäßriger Proben, wie z. B. Wasserproben oder biologischer Flüssigkeiten wie Blut, Serum, Urin, Speichel oder Schweiß, ist es vorteilhaft, wenn das verwendete Trägermaterial zumindest an der der kapillaraktiven Zone zugewandten Seite eine hydrophile Oberfläche besitzt.

**[0016]** Hydrophile Oberflächen sind in diesem Zusammenhang wasseranziehende Flächen. Wäßrige Proben, darunter auch Blut, spreiten auf solchen Oberflächen gut. Solche Flächen sind unter anderem dadurch charakterisiert, daß an der Grenzfläche ein Wassertropfen auf ihnen einen spitzen Rand- oder Kontaktwinkel ausbildet (vgl. dazu bspw. die Ausführungen unter dem Stichwort "Benetzung" in CD Römpp Chemie Lexikon Version 1.0, 1995). Im Gegensatz dazu wird auf hydrophoben, das heißt wasserabweisenden Oberflächen, an der Grenzfläche zwischen Wassertropfen und Oberfläche ein stumpfer Randwinkel ausgebildet.

**[0017]** Der Randwinkel als Resultat der Oberflächenspannungen der Prüfflüssigkeit und der zu untersuchenden Oberfläche ist als Maß für die Hydrophilie einer Oberfläche geeignet. Wasser hat beispielsweise eine Oberflächenspannung von 72 mN/m. Liegt der Wert der Oberflächenspannung der betrachteten Fläche weit, d. h. mehr als 20 mN/m, unter diesem Wert, so ist die Benetzung schlecht und der resultierende Randwinkel ist stumpf. Eine solche Fläche wird als hydrophob bezeichnet. Nähert sich die Oberflächenspannung dem Wert, der für Wasser gefunden wird, so ist die Benetzung gut und der Randwinkel wird spitz. Wird die Oberflächenspannung dagegen gleich oder größer dem für Wasser gefundenen Wert, so zerläuft der Tropfen und es findet Totalspreitung der Flüssigkeit statt. Ein Randwinkel ist dann nicht mehr zu messen. Flächen, die mit Wassertropfen einen spitzen Randwinkel bilden oder bei denen Totalspreitung eines Wassertropfens beobachtet wird, werden als hydrophil bezeichnet.

**[0018]** Die Bereitschaft einer Kapillare, eine Flüssigkeit aufzusaugen, geht mit der Benetzbarkeit der Kapillarenoberfläche mit der Flüssigkeit einher. Für wäßrige Proben bedeutet dies, daß eine Kapillare aus einem Material gefertigt werden sollte, dessen Oberflächenspannung nahe an 72 mN/m heranreicht oder diesen Wert übertrifft.

**[0019]** Ausreichend hydrophile Materialien zum Aufbau einer Kapillare, die schnell wäßrige Proben aufsaugt, sind beispielsweise Glas, Metall oder Keramik. Für den Einsatz in analytischen Hilfsmitteln, wie z. B. Testträgern, sind diese Materialien jedoch vielfach ungeeignet, da sie einige Nachteile aufweisen, beispielsweise Bruchgefahr bei Glas oder Keramik, oder Veränderung der Oberflächeneigenschaften mit der Zeit bei zahlreichen Metallen. Üblicherweise werden deshalb zur Fertigung von analytischen Hilfsmitteln, insbesondere von Testelementen, Kunststoffolien oder -

Schmelzkleber, oder Clipsen, der Trägerschicht mit einer Distanzhalterschicht sowie der Distanzhalterschicht mit der Abdeckschicht, erfolgen. Die Distanzhalterschicht kann hierbei prinzipiell aus den Materialien gefertigt werden, die auch für die Trägerschicht geeignet sind.

[0025] Da die Distanzhalterschicht neben der Trägerschicht und der Abdeckschicht die Geometrie der kapillaraktiven Zone bestimmt, wird bei dem erfindungsgemäßen Verfahren nach dem Aufbringen der Distanzhalterschicht auf die Trägerschicht eine Kontur in die Distanzhalterschicht eingebracht, die es erlaubt, diejenigen Teile der Distanzhalterschicht, die nicht für die Gestaltung der Geometrie der kapillaraktiven Zone benötigt werden, wieder von der Trägerschicht abzunehmen. Beispielsweise sei der Teil der Distanzhalterschicht genannt, der nach dem Abnehmen von der Trägerschicht den kapillaren Bereich des analytischen Hilfsmittels ausmacht.

[0026] Das Einbringen der Kontur durch die Distanzhalterschicht kam prinzipiell mit allen Verfahren erfolgen, die ein sauberes Trennen der auf der Trägerschicht verbleibenden von den von der Trägerschicht zu entfernenden Teilen der Distanzhalterschicht ermöglichen. Beispielsweise seien genannt Stanzen, Schneiden oder Prägen, wobei Stanzen oder Schneiden erfindungsgemäß bevorzugt sind. Als besonders vorteilhaft für die saubere Abtrennung der auf der Trägerschicht verbleibenden von den von der Trägerschicht zu entfernenden Teilen der Distanzhalterschicht hat sich herausgestellt, daß die Kontur durch die Distanzhalterschicht hindurch und somit geringfügig in die Trägerschicht hinein geschnitten wird, wobei darauf zu achten ist, daß in die Trägerschicht nicht so tief eingeschnitten wird, daß sie instabil wird. Dies kann durch entsprechend präzise Schneidwerkzeuge zuverlässig vermieden werden.

[0027] Für die bevorzugte Ausführungsform des analytischen Hilfsmittels, bei dem die Distanzhalterschicht aus einem beidseitig klebenden Klebeband geformt ist, hat es sich als vorteilhaft erwiesen, daß unmittelbar vor dem Stanzen, Schneiden oder Prägen der Kontur der kapillaraktiven Zone die Distanzhalterschicht auf die Trägerschicht auflaminiert wird und die Teile der Distanzhalterschicht, die nicht für die Formung der kapillaraktiven Zone benötigt werden, unmittelbar nach dem Stanzen, Schneiden oder Prägen der Kontur der kapillaraktiven Zone abgenommen werden. Auf diese Weise lassen sich Probleme beim Abnehmen der besagten Teile, wie z. B. das Verbleiben von Kleberresten in der kapillaraktiven Zone oder das Verkleben der durch Stanzen, Schneiden oder Prägen getrennten Bereiche der Distanzhalterschicht, vermeiden. Überraschenderweise wurde zudem gefunden, daß die Kanten der derart erzeugten Aussparung in der Distanzhalterschicht im Vergleich zur Verwendung von vorgestanzten Klebeändern besonders glatt und damit günstig für die Kapillarität sind.

[0028] Bei der bevorzugten Verwendung von beidsei-

5 tig klebendem Klebeband als Distanzhalterschicht ist es erforderlich, daß nach dem Entfernen der nicht benötigten Bestandteile des Klebebandes und vor dem Aufbringen der Abdeckschicht die im Allgemeinen vorhandene Abdeckfolie (Interliner) des Klebebandes entfernt wird, so daß ein Aufkleben der Abdeckschicht überhaupt möglich wird.

[0029] Als Abdeckschicht für die kapillaraktive Zone des erfindungsgemäß hergestellten analytischen Hilfsmittels eignen sich sämtliche Materialien, die auch für die Trägerschicht in Frage kommen. Das analytische Hilfsmittel kam demnach im wesentlichen aus identischen Materialien für Trägerschicht, Distanzhalterschicht und Abdeckschicht bestehen, jedoch sind auch beliebige Materialkombinationen möglich. Für den bevorzugten Fall, daß das analytische Hilfsmittel für eine optische Untersuchung des Probenmaterials verwendet wird, ist es vorteilhaft, wenn zumindest die Trägerschicht oder die Abdeckschicht oder beide ganz oder teilweise aus einem transparenten Material, vorzugsweise einem transparenten Kunststoff, gefertigt sind.

[0030] Für den bevorzugten Fall, daß das erfindungsgemäße Verfahren zur Herstellung eines analytischen Testelements dient, wird als Trägerschicht eine einteilige Schicht verwendet, während die Abdeckschicht aus einem oder mehreren Teilen bestehen kann. Die Abdeckschicht kam ganz oder teilweise aus einem analytischen Nachweisfilm, wie er z. B. in der deutschen Patentanmeldung Nr. P 196 29 656.0 beschrieben ist, bestehen.

[0031] Dieser Nachweisfilm besteht aus zwei Filmschichten auf einer transparenten Folie, wobei der Film insgesamt sämtliche Reagenzien und Hilfsstoffe enthält, die für eine analytische Nachweisreaktion mit der Probenflüssigkeit erforderlich sind. Solche Reagenzien und Hilfsstoffe sind dem Fachmann in einer Vielzahl von Varianten für eine Vielzahl von Analyten bekannt, beispielsweise aus der deutschen Patentanmeldung Nr. P 196 29 656.0. Vorzugsweise führen die im Nachweisfilm enthaltenen Reagenzien und Hilfsstoffe bei Anwesenheit des gesuchten Analyten in der zu untersuchenden Flüssigkeitsprobe zu einem qualitativen oder quantitativen, visuell oder apparativ optisch detektierbaren Signal.

[0032] Wesentlich für den hier bevorzugten Nachweisfilm für die bevorzugte Ausführungsform eines analytischen Testelements ist, daß die auf der transparenten Folie liegende erste Schicht bedeutend weniger lichtstreuend ist als die darüberliegende zweite Schicht. Während die erste Schicht ein Quellmittel, wie zum Beispiel Methylvinylether-Maleinsäure Copolymer, und gegebenenfalls einen schwach lichtstreuenden Füllstoff enthält, benötigt die zweite Schicht ein Quellmittel und in jedem Fall wenigstens ein stark lichtstreuendes Pigment und kann daneben auch nicht-poröse Füllstoffe sowie poröse Füllstoffe, wie Kieselgur in geringen Mengen enthalten, ohne dadurch für partikuläre Probenbe-

prozesses ist möglich, wodurch die Herstellkosten für die einzelnen analytischen Hilfsmittel gering bleiben.

- ♦ Die Lage und Größe der kapillaraktiven Zone auf dem analytischen Hilfsmittel wird genau und reproduzierbar eingehalten; die Lage relativ zu weiteren funktionalen Bestandteilen des analytischen Hilfsmittels, ist gut einstellbar und reproduzierbar.
- ♦ Die kapillaraktive Zone weist exakt und sauber abgegrenzte Ränder zur Distanzhalterschicht auf, wodurch die Kapillareigenschaften präzise einstellbar sind.

[0040] Die Erfindung wird durch die nachfolgenden Beispiele und Zeichnungen näher erläutert.

Figur 1 zeigt schematisch einen Teil der automatischen Fertigung eines analytischen Hilfsmittels gemäß einer bevorzugten Ausführungsform des erfindungsgemäßen Verfahrens.

Figur 2 zeigt schematisch sechs Stadien (A bis F) der Fertigung eines analytischen Hilfsmittels gemäß einer bevorzugten Ausführungsform des erfindungsgemäßen Verfahrens.

Figur 3 zeigt in einer schematischen Explosionszeichnung eine bevorzugte Ausführungsform eines analytischen Hilfsmittels, welches nach dem erfindungsgemäßen Verfahren herstellbar ist.

[0041] Die Ziffern in den Figuren bedeuten:

- 1 Trägerschicht
- 2 Distanzhalterschicht (Spacer)
- 3 Schneidewalze
- 4 Gegendruckzylinder
- 5 von der Trägerschicht abzuziehender Rest der Distanzhalterschicht
- 6 Abzugswelle
- 7 auf der Trägerschicht verbleibender Rest der Distanzhalterschicht
- 8 kapillaraktive Zone
- 9 Aussparung in der Trägerschicht
- 10 Nachweisfilm
- 11 Abdeckfolie
- 12 Schutzfolie

[0042] In Figur 1 ist schematisch ein Teil einer automatischen Produktionsanlage für analytische Hilfsmittel, insbesondere für analytische Testelemente abgebildet, die nach einer besonders bevorzugten Variante des erfindungsgemäßen Verfahrens arbeitet. In Figur 1 wird von links eine Trägerschicht 1, auf die bereits in einem unmittelbar vorgelagerten Produktionsschritt eine Distanzhalterschicht 2 in Form eines beid-

seitig klebenden Klebebandes auflaminiert wurde, als Bandware bereitgestellt und automatisch nach rechts transportiert. Dabei durchläuft das Laminat aus Trägerschicht 1 und Distanzhalterschicht 2 ein rotativ arbeitendes Schneidewerkzeug enthaltend eine Schneidewalze 3 und einen Gegendruckzylinder 4, wobei durch die Distanzhalterschicht 2 mit der Schneidewalze 3 eine Kontur in Form eines im wesentlichen rechtwinkligen Mäanders eingebracht wird, welche die Geometrie der kapillaraktiven Zone des fertigen analytischen Testelements bestimmt. Unmittelbar nach dem Durchlaufen des Schneidewerkzeugs enthaltend eine Schneidewalze 3 und einen Gegendruckzylinder 4 wird von der Trägerschicht 1 der davon abzuziehende Rest 5 der Distanzhalterschicht 2 abgezogen. Die dabei durchlaufene Abzugswelle 6 sorgt dafür, daß der abzuziehende Anteil 5 der Distanzhalterschicht 2 sauber und rückstandsfrei in Richtung der geschnittenen Kapillargeometrie abgezogen werden kann, ohne daß der Rest 5 beim Abziehen abreißt. Schmalste Reste 5 der Distanzhalterschicht 2 können auf diese Weise reproduzierbar und zuverlässig entfernt werden. Der auf der Trägerschicht verbleibende Rest 7 der Distanzhalterschicht 2 bestimmt im wesentlichen die Geometrie der kapillaraktiven Zone 8, welche durch nachgelagertes, in dieser Figur nicht gezeigtes Abdecken der Distanzhalterschicht 2 mit einer Abdeckfolie entsteht, wobei unmittelbar vor dem Aufbringen der Abdeckfolie der Interliner des Klebebandes entfernt wird. Aus dem auf diese Weise erzeugten Endlosband aus Trägerschicht 1, Distanzhalterschicht 2 und Abdeckfolie werden am Ende des Fertigungsverfahrens durch Schneiden oder Stanzen einzelne Testelemente gewonnen, die jeweils eine kapillaraktive Zone 8 aufweisen.

[0043] In Figur 2 sind schematisch sechs Fertigungsstadien (A bis F) eines nach einer bevorzugten Ausführungsform des erfindungsgemäßen Verfahrens herstellbaren analytischen Testelements abgebildet. In Stadium A wird eine Trägerschicht 1 bereitgestellt, in welche eine Kerbe 9 gestanzt wird, welche im fertigen analytischen Testelement u. a. als Orientierungshilfe für die Probenaufgabe und zur Erleichterung der Probenaufnahme in die Kapillare dienen kann (Stadium B). Stadium C zeigt die Trägerschicht 1, auf die nach dem Einbringen der Kerbe 9 eine Distanzhalterschicht 2 in Form eines beidseitig klebenden Klebebandes eingebracht wurde. Durch die Distanzhalterschicht 2 wurde hier bereits die Kontur der kapillaren Zone 8 geschnitten, die nicht benötigten Reste der Distanzhalterschicht 2 abgezogen und die Abdeckfolie (Interliner) des Klebebandes abgezogen. Anschließend (Stadium D) wird ein analytischer Nachweisfilm 10 auf die dafür vorgesehene Stelle der auf der Trägerschicht 1 verbliebenen Distanzhalterschicht 2 laminiert. Der verbleibende, bisher nicht abgedeckte Bereich der kapillaraktiven Zone 8 wird mit einer Abdeckfolie 11 bedeckt, so daß sich eine zusammenhängende kapillaraktive Zone, die sowohl die Abdeckfolie 11 als auch den Nachweisfilm 10 umfaßt,

kapillaraktive Zone ergibt.

2. Verfahren gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß die Distanzhalterschicht ein beidseitig klebendes Klebeband ist. 5
3. Verfahren gemäß Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, daß die Abdeckschicht aus einem oder mehreren Teilen besteht. 10
4. Verfahren gemäß einem der Ansprüche 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, daß die Abdeckschicht zumindest teilweise aus einem analytischen Nachweisfilm besteht. 15
5. Verfahren gemäß einem der Ansprüche 1 bis 4, dadurch gekennzeichnet, daß das analytische Hilfsmittel ein analytisches Testelement ist.
6. Verfahren gemäß einem der Ansprüche 1 bis 5, dadurch gekennzeichnet, daß die Distanzhalterschicht unmittelbar vor dem Stanzen, Schneiden oder Prägen der Kontur der kapillaraktiven Zone auf die Trägerschicht auflaminiert wird. 20 25
7. Verfahren gemäß einem der Ansprüche 1 bis 6, dadurch gekennzeichnet, daß das Abnehmen derjenigen Teile der Distanzhalterschicht, die nicht für die Formung der kapillaraktiven Zone benötigt werden, unmittelbar nach dem Stanzen, Schneiden oder Prägen der Kontur der kapillaraktiven Zone erfolgt. 30
8. Verfahren gemäß einem der Ansprüche 1 bis 7, dadurch gekennzeichnet, daß die Trägerschicht, die Distanzhalterschicht und die Abdeckschicht in Form von Bandware bereitgestellt werden. 35
9. Verfahren gemäß Anspruch 8, dadurch gekennzeichnet, daß das Einbringen der Kontur durch ein rotativ arbeitendes Schneidwerkzeug als Endloschnitt erfolgt. 40
10. Verfahren gemäß Anspruch 9, dadurch gekennzeichnet, daß das rotativ arbeitende Schneidwerkzeug eine Schneidwalze und einen Gegendruckzylinder enthält. 45
11. Verfahren gemäß einem der Ansprüche 8 bis 10, dadurch gekennzeichnet, daß nach dem Aufbringen der Abdeckschicht die analytischen Hilfsmittel durch Schneiden oder Stanzen vereinzelt werden. 50
12. Analytisches Hilfsmittel erhältlich nach einem Verfahren gemäß einem der Ansprüche 1 bis 11. 55

FIG. 2

